

CARCINOSTATIC

Patent Number: JP57156418
Publication date: 1982-09-27
Inventor(s): YOSHIDA NOBORU; others: 02
Applicant(s): SUMITOMO KAGAKU KOGYO KK
Requested Patent: JP57156418
Application Number: JP19810041109 19810319
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K31/70
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE: A carcinostatic having low side effects such as bone marrow suppression, etc., exhibiting a carcinostatic action in a wide range, easily water-soluble, capable of being processed into various kinds of drug forms, having low toxicity, comprising bredinin, a nucleotide antibiotic, as a main ingredient.
CONSTITUTION: A carcinostatic comprising 4-carbamoyl-1-beta-D-ribofuranosyl imidazolium-5-oleate shown by the formula or its salt as main ingredient. The compound shown by the formula exhibits a carcinostatic action not only on a heterotypic tumor such as Ehrlich carcinoma but also on a homotypic tumor such as mouse leukemia p 388, Lewis lung cancer, etc. which has been regarded as a slightly curable disease, by inventing a medication method such as oral medication or frequent continuous medication. High safety is observed by acute toxic test, the carcinostatic can stand a long-term use since it has very low bone marrow suppression which is found in a carcinostatic in wide use. In medication, a proper period of the stop of administration is provided, and continuous medication is carried out, to reduce the disorder degree of a host and to exhibit an extremely carcinostatic effect.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
 ⑪ 公開特許公報 (A) 昭57—156418

⑫ Int. Cl.³
 A 61 K 31/70
 // C 07 H 19/04

識別記号 A'DU
 廷内整理番号 6675-4C
 7252-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)9月27日
 発明の数 1
 審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ 制癌剤

⑮ 特 願 昭56—41109
 ⑯ 出 願 昭56(1981)3月19日
 ⑰ 発明者 吉田登
 大阪市東淀川区東淡路1丁目5
 番3—618号

⑱ 発明者 中村誠
 宝塚市堺布2丁目14番7号
 ⑲ 発明者 萩野重男
 西宮市飯岩町5—30—202
 ⑳ 出願人 住友化学工業株式会社
 大阪市東区北浜5丁目15番地
 ㉑ 代理人 弁理士 木村勝哉

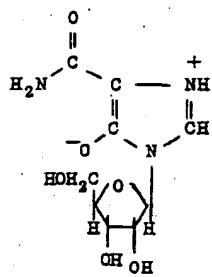
明細書

1. 発明の名称

制癌剤

2. 特許請求の範囲

下記式で示される α -カルバモイル- β -D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイトまたはその塩を主成分とする制癌剤。



3. 発明の詳細な説明

この発明は、 α -カルバモイル- β -D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイトまたはその塩を主成分とする制癌剤に関する。

本発明化合物は、ヌクレオタイド抗生物質ブ

レティニンとして公知のものであり、例えばジャーナル・オブ・アンティビオティクス (J. Antibiotics) 27巻、775ページ (1974年) 記載の方法によって菌酵生産され、また薬学雑誌 (Chem. Pharm. Bull.) 23巻、245ページ (1975年) 記載の方法によって化学合成もされ得る。

α -カルバモイル- β -D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイトは、抗性物質としての活性は限定的であり、むしろ免疫抑制作用物質として機能することが見い出されており、その他の生物活性としてL-5178Y細胞毒性が知られているにすぎず、それが有意な制癌作用を有することは全く知られていなかったが、当該発明者らは各種実験腫瘍、例えばエーリッヒ癌、マウス白血病P388、ルイス肺癌、マウス結腸癌コロン26などを用いて該化合物の制癌活性を詳細に検討し、投与方法の工夫により、該化合物に著しい制癌作用があり、さらには骨髄抑制作用等を検討し、多くの汎用制癌剤に見られる骨髄抑制という副作用が該化

化合物が臨床的にきわめて有用な制癌剤であることを初めて見い出した。

なお、本化合物は水に易溶であり、各種剤型変換の可能性を有しており、毒性も弱く、腹腔内投与のみならず静脈内投与、経口投与によって各種実験腫瘍に対し、広い用量域で制癌作用のあることが当該発明者らによって証明され、制癌剤として優れた特性を有するものである。

以下、本化合物の制癌作用、毒性等を示す。

(1) 制癌作用

本化合物の各種実験腫瘍に対する制癌作用を応用薬理(卷(1970年)、521ページおよびキャンサー・トリートメント・レポート(Cancer Treatment Report)3巻パート3(1972年)、1ページに記載された方法に準拠して調べた。

結果を表一、二に示す。

表一 腹水型マウスエールリッヒ癌に対する延命効果

1回当たり投与量 (mg/kg)	投与方法	投与スケジュール	1) 延命率 (T/C %)	
			Day 1のみ/回	Day 1より /日/回、9日間
800	腹腔内投与	Day 1のみ/回	99	
400	"	"	91	
200	"	"	98	
88	"	Day 1より /日/回、9日間	99	
44	"	"	103	
22	"	"	99	
100	"	Day 1のみ/回 3時間毎8回	>188	
50	"	"	129	
25	"	"	139	
400	経口投与	Day 1より /日/回、9日間	毒性により全死	
200	"	"	54	
100	"	"	179	
50	"	"	147	
25	"	"	126	

注 1) Day 0³⁾にマウス/匹当たり 10^6 個のエールリッヒ癌細胞を腹腔内に移植し、24時間後(Day 1)より治療を開始

2) (薬剤投与群平均生存日数/対照群平均生存日数) × 100 %

3) Day 0は腫瘍移植日、Day 1は腫瘍移植翌日を示す。

(3)

表一 マウス白血病 P388に対する制癌効果

投与量 (mg/kg/day)	投与方法	投与スケジュール	延命率(T/C %)
100	経口投与	Day 1より /日/回、9日間	>130
50	"	"	125

表一からわかるように該化合物は腹腔内1回投与あるいは腹腔内9日間連続投与では全く制癌効果を示さないが、Day 1のみに3時間毎8回の極端な腹腔内頻回投与を行うだけで、あるいは9日間の連続経口投与を行うことにより、著しい延命効果をもたらすことが見い出された。また、表一からわかるように経口投与により同系腫瘍であるマウス白血病 P388に対し有意な延命効果が見られた。

このような経口投与あるいは頻回投与による制癌活性の増強は、エールリッヒ癌、マウス白血病 P388のみならず、ザルコーマ 180、皮下型ルイス肺癌、マウス結腸癌コロン 26、などにおいて認められ、該化合物の制癌活性が投与経路および投与スケジュールに著し

(4)

く依存していることが判明した訳であり、これらの知見をもとに該発明者らは本発明を完成した。

すなわち従来単なる連日腹腔内投与では、制癌効果が発現し得なかつたマーカルバモイルー／－β-ローリポフランシル－イミダゾリウム－5-オレイトを経口投与とするか、あるいは頻回持続投与とするかにより各種実験腫瘍に対し有意な制癌活性を発現せしめることに成功したのである。

さらに各種実験腫瘍の試験管内細胞増殖における該化合物の増殖抑制効果を調べたところ、表一のとおりであり、該化合物がきわめて低濃度で腫瘍細胞に対し直接的に作用することを証明した。

表一 各種実験腫瘍に対する細胞増殖阻害効果

腫瘍細胞	IC ₅₀ (nM) ¹⁾
エールリッヒ癌	3.5×10^{-4}
マウス白血病 P388	2×10^{-3}
ザルコーマ 180	1.5×10^{-3}
注 1) 5% CO ₂ 、37°C、48時間培養後の50%増殖阻止濃度を示す。	

(2) 急性毒性

使用動物：マウス ICR-JCL 系、雄、
体重 22~25g (n=6)

但し、動物は薬剤投与後 9 日間観察した。
結果を表-4 に示す。

表-4 マウスに対する急性毒性

投与経路 LD₅₀ 値

経口投与 > 5000 mg/kg

腹腔内注射 > 5000 mg/kg

静脈内注射 > 1500 mg/kg

(3) 骨髓抑制作用

健康な ICR-JCL 系マウス（雄、体重 22~25g）に対し、該化合物を 500 mg/kg となるよう経口および腹腔内注射により投与し、経日的にマウス（/群 3 匹）を屠殺し、大脳骨中の有機細胞数を計測したが、投与直後に一過性の僅かな細胞数の抑制が見られたのみであり、数日後には無処置マウスとほぼ同数の骨髓細胞が認められるまでに完全に復帰し、該化合物による骨髓細胞への影響はほとんど

(7)

適当な休業期間を設け、持続投与を続けることにより、連日一定量投与を継続する場合よりも宿主に対する障害度が低く、かつ著しい制癌効果を各種腫瘍に対して示す特性が見い出された。

また、本剤は従来化学治療が困難とされた固型癌に対し、上記のような強力な効果を發揮し、なおかつ経口投与可能な制癌剤が少い現状において、上記のように経口投与によってもすぐれた制癌効果を示すものであり、きわめて有用かつ画期的な制癌剤として、人癌の治療にも用いられ得る。

本剤は静脈内注射、皮下注射、経口等の方法で投与され、成人の治療に用いられる場合の投与量は、投与経路および投与回数により異なるが通常 1 日 0.5~1.0g の範囲が望ましい。

本発明の α -カルバモイル- β -ドーリポフランノシル-イミダゾリウム-5-オレイトは遊離の形でも水溶性にすぐれており、したがって剤型変換の可能性が大きく、任意慣用の方法で投与用に調製することができます。

見られなかった。

なお、対照として α -メルカブトプリン (60 mg/kg、腹腔内注射) 投与マウスでは、投与後 1 週間を経過しても無処置マウスの 50% 以下の骨髓細胞しか認められず、薬剤の影響から完全に復帰する為には投与後約 4 週間の休養期間が必要であった。

以上の実験例から明らかのように本発明の α -カルバモイル- β -ドーリポフランノシル-イミダゾリウム-5-オレイトは、例え α -エルリッヒ癌のような異系腫瘍のみならず、マウス白血病 P 388、ルイス肺癌、マウス結腸癌コロン 26 などの従来難治性とされている同系腫瘍に対しても、経口投与あるいは頻回持続投与といった投与方法の工夫により、強力な制癌作用を示し、また急性毒性試験等から解るよう非常に安全性が高く、さらには汎用の制癌剤の多くが有する骨髓抑制作用がきわめて軽微であり、長期使用に際しても副作用の出現の恐れが少い、きわめて優れた制癌剤である。本剤は

(8)

従って、この発明は人体用医薬として好適な、少なくとも本発明化合物またはその製薬上許容し得る塩を含有する製剤組成物を包含するものである。このような組成物は任意所要の製薬用組体あるいは賦形剤により、慣用の方法で使用に供される。

この組成物は胃腸管からの吸収に好適な形態で提供されるのが望ましい。経口投与用の錠剤およびカプセルは一定量投与形態であり、結合剤例え α -シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガカントまたはポリビニルビロリドン、賦形剤例え α -乳糖、砂糖、とうもろこし粉、りん酸カルシウム、ソルビットまたはグリシン、潤滑剤例えステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ、崩壊剤例え馬鈴薯澱粉あるいは許容し得る湿润剤例えラウリル硫酸ナトリウムのような賦形剤を含有していてもよい。錠剤は当業界で周知の方法でコーティングしてもよく、必要に応じて着色剤、香料などを加えること

ができる。経口用液体製剤は水性または油性懸濁液、溶液、シロップ、エリキシル剤その他であってもよく、あるいは使用する前に水または他のビヒクルで再溶解させる乾燥生成物であってもよい。

このような液体製剤は普通に用いられる添加剤例えば懸濁化剤例えばソルビットシロップ、メチルセルロース、グルコース／糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素化食用脂、乳化剤例えばレシチン、モノオレイン酸ソルビタンまたはアラビアゴム、非水性ビヒクル例えばアーモンド油、分別ココナット油、油性エステル、プロピレンケリコールまたはエチルアルコール、防腐剤例えば α -ハイドロキシ安息香酸メチル、 α -ハイドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸、場合によっては色素、香料を含有してもよい。

注射用組成物は一定投与量アンプルあるいは

(11)

製剤例1 注射剤

滅菌 α -カルバモイルー/- β -D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイト 250 mg を含有するようにバイアルに無菌的に分配し、密封して水分およびバクテリアを除去した。使用前にリドカイン 0.5% 注射液 2 ml を添加して注射剤とする。

製剤例2 注射剤

滅菌 α -カルバモイルー/- β -D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイト 塩酸塩 250 mg を含有するようにバイアルに無菌的に分配し、密封して水分およびバクテリアを除去した。使用前にリドカイン 0.5% 注射液 2 ml を添加して注射剤とする。

製剤例3

1. α -カルバモイルー/- β -D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイト	250 mg
2. マンニット	200 mg
3. 馬鈴薯でんぶん	47 mg
4. ステアリン酸マグネシウム	3 mg

添加防腐剤、適当な溶解補助剤と共に多投与量容器中に提供される。組成物は懸濁液、溶液、油性または水性ビヒクル中の乳液のような形態であってもよく、懸濁化剤、安定化剤および(または)分散剤のような処方剤を含んでいてもよい。一方、活性成分は使用する前に適当なビヒクル例えば発熱物質不含の滅菌した水で再溶解させる粉末であってもよい。

これら組成物およびその可溶性塩は投与方法により 0.1% 以上、好ましくは $1.0\sim 6.0\%$ の活性物質を含有することができる。組成物が一定投与量からなる場合には、 $50\sim 2000\text{ mg}$ の活性成分を含有するのが好ましい。

本発明の α -カルバモイルー/- β -D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイトを静脈内投与する場合には、遊離形のままあるいは該化合物を塩の形、例えば塩酸塩とするのが好ましい。

この発明の製剤例をいくつかあげる。

(12)

1および2を混合し、3を 1.0% でんぶん糊として加えて粒状化した。この粒子を 6.0 メッシュ (B.B.) ふるいを通して、乾燥して一定の重量とし、 $1\text{ g}/6\text{ メッシュ (B.B.)}$ のふるいでふるった。次にこの粒子を4と混合してなめらかにし、 $7/16''$ パンチで圧縮して各錠 500 mg の錠剤とした。

製剤例4 坐剤

1. α -カルバモイルー/- β -D-リボフラノシル-イミダゾリウム-5-オレイト	500 mg
2. タンニン酸	30 mg
3. ロートエキス	20 mg
4. イクタモール	200 mg
5. アミノ安息香酸エチル	100 mg
6. カカオ脂	1500 mg

1～5と $1/3$ 量の6を研和して坐剤塊とし、次に $2/3$ 量の6を熔融したもの($30\sim 35^{\circ}\text{C}$)を加え、かきませながら放冷固化する直前、粘稠となった時速やかに坐剤型に注入して冷却した。型からとり出した坐剤に直ちに

タルク末を散布し、うすい硫酸紙またはバラ
フィン紙あるいはスズ箔で包装した。これら
の他本剤は任意慣用の方法により軟膏、舌下
錠などの形にも製剤し得る。

(ノ5完)